

COMPOSITES FOR TISSUE REGENERATION AND METHODS OF MANUFACTURE THEREOF

RECEIVED
CENTRAL FAX CENTER

MAR 21 2008

Publication number: JP2002527144T

Publication date: 2002-08-27

Inventor:

Applicant:

Classification:

- International:

A61L27/00; A61F2/28; A61F2/30; A61L27/56;
A61F2/00; A61F2/02; A61F2/28; A61F2/30; A61L27/00;
A61F2/00; A61F2/02; (IPC1-7): A61F2/28; A61L27/00

- European:

A61F2/28; A61F2/30C; A61L27/56

Application number: JP20000575451T 19991012

Priority number(s): US19980103853P 19981012; WO1999US23732
19991012

Also published as:

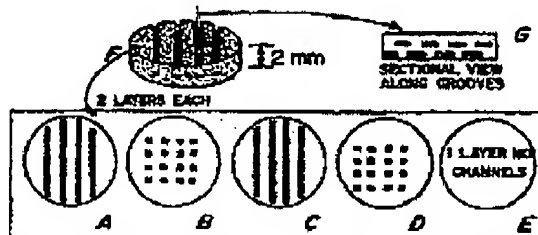


WO0021470 (A1)
EP1121072 (A1)
EP1121072 (A0)
CA2346982 (A1)
AU768641B (B2)

Report a data error here

Abstract not available for JP2002527144T
Abstract of corresponding document: WO0021470

Composite devices for tissue engineering are provided having a gradient of one or more of the following: materials, macroarchitecture, microarchitecture, or mechanical properties, which can be used to select or promote attachment of specific cell types on and in the devices prior to and/or after implantation. In various embodiments, the gradient forms a transition zone in the device from a region composed of materials or having properties best suited for one type of tissue to a region composed of materials or having properties suited for a different type of tissue. The devices are made in a continuous process that imparts structural integrity as well as a unique gradient of materials in the architecture. The gradient may relate to the materials, the macroarchitecture, the microarchitecture, the mechanical properties of the device, or several of these together. The devices disclosed herein typically are made using solid free form processes, especially three-dimensional printing process (3DP<TM>). The device can be manufactured in a single continuous process such that the transition from one form of tissue regeneration scaffold and the other form of tissue regeneration scaffold have no "seams" and are not subject to differential swelling along an axis once the device is implanted into physiological fluid.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2002-527144
(P2002-527144A)

(43) 公表日 平成14年8月27日 (2002.8.27)

(51) Int.Cl.	識別記号	FI	キーワード (参考)
A61F 2/28		A61F 2/28	4C081
A61L 27/00		A61L 27/00	G 4C097
			J
			V
			Y
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 77 頁)			

(21) 出願番号 特願2000-575451 (P2000-575451)
 (86) (22) 出願日 平成11年10月12日 (1999.10.12)
 (85) 翻訳文提出日 平成13年4月11日 (2001.4.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US99/23732
 (87) 国際公開番号 WO00/21470
 (87) 国際公開日 平成12年4月20日 (2000.4.20)
 (31) 優先権主張番号 60/103,853
 (32) 優先日 平成10年10月12日 (1998.10.12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

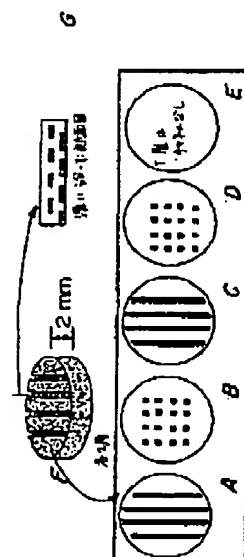
(71) 出願人 セリックス, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ニュージャージー
 08540, プリンストン, キャンパス
 ドライブ 115
 (71) 出願人 マサチューセッツ インスティテュート
 オブ テクノロジー
 Massachusetts Institute of Technology
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ
 02139, ケンブリッジ, マサチューセッツ
 アベニュー 77
 (74) 代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) [発明の名称] 組織再生のための複合体およびその製造方法

(57) [要約]

材料、マクロアーキテクチャ、ミクロアーキテクチャ、機械的特性のうちの1つ以上の勾配を有する組織操作デバイスを提供する。これは移植前後でのデバイスにおける特定の細胞型の接着を選択または促進するために使用され得る。勾配が、1つの型の組織に最良に適した材料から構成されるまたはその特性を有する領域から、異なる型の組織に適した材料から構成されるまたはその特性を有する領域への移行帯を形成する。このデバイスは、構造的完全性および独特な材料の勾配を付与する連続プロセスで作製される。デバイスは、固形自由造形プロセス、特に三次元プリンティングプロセス (3DPTM) を使用して作製される。デバイスを単一の連続プロセスで製造し得、その結果1つの形態の組織再生足場と他の形態の組織再生足場からの移行は「縫ぎ目」を有さない。このデバイスが生理学的溶液中に移植されると、軸に沿



【特許請求の範囲】

【請求項1】 固形自由造形製作により形成された、組織操作のための多孔性デバイスであって、以下：

第1細胞型の接着、増殖、および／または分化を促進するように選択された、第1の孔サイズ、孔隙率、マクロアーキテクチャ、ミクロアーキテクチャ、および組成を有する、第1領域、

該第1領域に継ぎ目なしで連結された第2領域であって、該第2領域は、(i) 第2細胞型の接着、増殖、および／または分化を促進するようにか、または(ii) 該第1細胞型または該第2細胞型のいずれかの接着または増殖を制限するように選択された、第2の孔サイズ、孔隙率、マクロアーキテクチャ、ミクロアーキテクチャ、および／または組成を有する、第2領域、
を含み、ここで該第1領域および該第2領域の各々は、層剥離を回避するように適合した孔サイズ、孔隙率、マクロアーキテクチャ、ミクロアーキテクチャ、および／または組成の勾配を有する、多孔性デバイス。

【請求項2】 前記第1領域と前記第2領域との間で、該第1領域と該第2領域を継ぎ目なしで連結する、孔サイズ、孔隙率、および／または組成の移行帯または勾配をさらに含む、請求項1に記載のデバイス。

【請求項3】 前記第1領域および前記第2領域が、粉末の形態にあるポリマー性材料から、三次元プリンティングを使用して製作される、請求項1に記載のデバイス。

【請求項4】 少なくとも1つの領域における前記孔隙率が、約90%以上である、請求項1に記載のデバイス。

【請求項5】 少なくとも1つの領域または1つの領域内の勾配が、骨原性材料、骨誘導性材料および／または骨伝導性材料を含む、請求項1に記載のデバイス。

【請求項6】 細胞接着を増大させるかまたは構造的特性を与える、生物活性剤、診断剤、または非ポリマー性粒子をさらに含む、請求項1に記載のデバイス。

および／または接着を増大させる、請求項6に記載のデバイス。

【請求項8】 少なくとも1つの領域で分散された、規定された直径を有する浸出可能な塩の粒子をさらに含む、請求項1に記載のデバイス。

【請求項9】 少なくとも1つの前記領域が、実質的に、チューブ、コイル、クローバー、反転クローバー、蜂の巣、およびスロットからなる群から選択される形態にある断面の設計を有する、請求項1に記載のデバイス。

【請求項10】 少なくとも1つの領域の前記マイクロアーキテクチャが、細胞の取り込みおよび／または組織の内殖を促進する、請求項1に記載のデバイス。

【請求項11】 少なくとも1つの領域の前記マイクロアーキテクチャが、細胞の取り込みおよび／または組織の内殖を制限する、請求項1に記載のデバイス。

【請求項12】 少なくとも1つの領域の表面が、界面活性剤、細胞接着ペプチド、または生物活性剤により改変される、請求項1に記載のデバイス。

【請求項13】 少なくとも1つの領域、前記移行帯またはその両方が、2つ以上の材料の混合物の層を含み、ここで該層は共に、該少なくとも1つの領域、該移行帯またはその両方内で、2つ以上の該材料の勾配を与える、請求項2に記載のデバイス。

【請求項14】 前記材料の一方が浸出可能であり、そして該材料の他方が浸出可能ではない、請求項13に記載のデバイス。

【請求項15】 前記浸出可能な材料が塩化ナトリウムである、請求項14に記載のデバイス。

【請求項16】 前記混合物がさらに、無機粒子を含む、請求項13に記載のデバイス。

【請求項17】 前記無機粒子が、骨、リン酸三カルシウム、ヒドロキシアパタイト、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項16に記載のデバイス。

【請求項18】 前記ポリマー性材料が、ポリ(α)エステル、ポリ(ε-

ヒドロキシアルカノエート、およびポリサッカリドからなる群から選択されるポリマーを含む、請求項1に記載のデバイス。

【請求項19】 前記ポリマーが、ポリ（乳酸-コグリコール酸）またはポリ（乳酸）である、請求項18に記載のデバイス。

【請求項20】 前記ポリ（乳酸-コグリコール酸）が、前記ポリマーの分解の速度を増加させるために遊離酸性側鎖を有する、請求項19に記載のデバイス。

【請求項21】 前記ポリマー性材料が、コアセルベート化粒子から形成される、請求項1に記載のデバイス。

【請求項22】 前記コアセルベート化粒子が、ポリマーでコーティングされた非ポリマー性粒子である、請求項21に記載のデバイス。

【請求項23】 前記非ポリマー性粒子が、骨粒子、ヒドロキシアパタイト粒子、およびリン酸カルシウム粒子からなる群から選択される、請求項22に記載のデバイス。

【請求項24】 前記粒子が、ポリ（乳酸-コグリコール酸）でコーティングされる、請求項22または23に記載のデバイス。

【請求項25】 前記第1領域が骨再生領域であり、そして前記第2領域が軟骨再生領域である、請求項1に記載のデバイス。

【請求項26】 前記軟骨領域の孔隙率が約90%以上であり、そして該軟骨領域の孔サイズが38 μm 以上である、請求項25に記載のデバイス。

【請求項27】 前記軟骨領域の孔サイズが約106 μm と150 μm との間である、請求項26に記載のデバイス。

【請求項28】 前記骨領域の孔隙率が約35%と55%との間であり、そして前記孔サイズが約125 μm と150 μm との間である、請求項25～27のいずれかに記載のデバイス。

【請求項29】 前記骨領域がクローバー形状を有する、請求項25～28のいずれかに記載のデバイス。

【請求項30】 前記骨領域が蜂の巣形状または中空円筒形状を有する、請

【請求項31】 前記骨領域が、3：1の比率のポリ（乳酸－コグリコール酸）対リン酸三カルシウムまたはヒドロキシアパタイトを含む、請求項25～31のいずれかに記載のデバイス。

【請求項32】 前記骨領域が55%の塩をさらに含む、請求項31に記載のデバイス。

【請求項33】 前記軟骨領域が1：1の比率のポリ（乳酸－コグリコール酸）およびポリ（乳酸）を含む、請求項25～31のいずれかに記載のデバイス。

【請求項34】 前記軟骨領域が90%の塩を含む、請求項33に記載のデバイス。

【請求項35】 前記第1領域と前記第2領域との間の移行領域をさらに含む、請求項25～34のいずれかに記載のデバイス。

【請求項36】 前記移行領域が、軟骨領域から骨領域へと、85%から65%への塩の勾配、10%から5%への1：1ポリ（乳酸－コグリコール酸）（50：50）：ポリ（乳酸）の勾配、および5%から30%へのポリ（乳酸－コグリコール酸）（85：15）の勾配を含む、請求項35に記載のデバイス。

【請求項37】 1つ以上の前記領域および移行帯がさらに、細胞播種および増殖のために適切な1つ以上の巨視的チャンネルを含む、請求項2に記載のデバイス。

【請求項38】 チャンネルの2つ以上の層を有する請求項37に記載のデバイスであって、ここで1つの層の該チャンネルは、隣接する層の該チャンネルに関して千鳥形の配向、オフセットの配向またはその両方にある、請求項37に記載のデバイス。

【請求項39】 前記層内のチャンネルが、前記デバイスを通じて完全に伸長する流路を形成する、請求項38に記載のデバイス。

【請求項40】 前記層内のチャンネルが、前記デバイスを通じて完全には伸長しない流路を形成する、請求項38に記載のデバイス。

。オフセットである、請求項38に記載のデバイス。

【請求項42】 細胞が、インビトロで前記デバイスの1つ以上の領域から、該1つ以上の領域の孔サイズおよび／または孔隙率によって選択的に排除される、請求項1に記載のデバイス。

【請求項43】 細胞が、インビボで前記1つ以上の領域において増殖する、請求項42に記載のデバイス。

【請求項44】 少なくとも1つの領域を、インビトロでの細胞接着を予防するための材料で処理するが、ここにおいて細胞はインビボでは成長する、請求項1に記載のデバイス。

【請求項45】 前記第1領域は負荷を保有する重量に適切であり、そして前記第2領域は軟部組織の再生に適切である、請求項1に記載のデバイス。

【請求項46】 軟骨の再生のためのデバイスであって、以下：
ポリマーの三次元プリンティングにより形成される多孔性マトリクスであって

ここで該マトリクスは千鳥形チャネルを含み、そして90%以上の孔隙率を有する、多孔性マトリクス、を含む、デバイス。

【請求項47】 前記マトリクスが、100 μm より大きいサイズを有する一次孔および10 μm 未満のサイズを有する二次孔を含む、請求項46に記載のデバイス。

【請求項48】 前記チャネル内に播種された軟骨細胞をさらに含む、請求項46または47に記載のデバイス。

【請求項49】 少なくとも2つの領域を含む組織操作のための多孔性デバイスを作製する方法であって、該方法は、以下：

(a) 第1細胞型の接着、増殖、および／または分化を促進するように選択された孔サイズ、孔隙率、マクロアーキテクチャ、ミクロアーキテクチャ、および組成を有する第1領域を、材料の固形自由造形製作により作製する工程、

(b) (i) 第2細胞型の接着、増殖、および／または分化を促進するようにか、または (ii) 該第1細胞型または該第2細胞型のいずれかの接着または増

ローアーキテクチャ、および／または組成を有する第2領域を、材料の固形自由造形製作により作製する工程、

を包含し、ここで該第1領域および該第2領域の各々は、層剥離を回避するように適合した孔サイズ、孔隙率、マクロアーキテクチャ、ミクロアーキテクチャ、および／または組成の勾配を有する、方法。

【請求項50】 前記第1領域と前記第2領域との間に、孔サイズ、孔隙率、および／または組成の移行帯または勾配を形成する工程をさらに包含する、請求項49に記載の方法。

【請求項51】 前記固形自由造形製作が三次元プリンティングである、請求項49に記載の方法。

【請求項52】 前記第1領域、前記第2領域、またはその両方を形成する材料が、ポリマー性材料を含む、請求項49～51のいずれかに記載の方法。

【請求項53】 前記領域の一方または両方に、浸出可能な粒子を組み込む工程をさらに包含する、請求項49に記載の方法。

【請求項54】 前記デバイスから前記浸出可能な粒子を浸出させる工程をさらに包含する、請求項53に記載の方法。

【請求項55】 前記浸出させる工程の前に、液体二酸化炭素または超臨界二酸化炭素を使用して、残渣溶媒を前記デバイスから取り除く、請求項54に記載の方法。

【請求項56】 工程(a)および／または工程(b)における前記ポリマー性材料が、ポリマーでコーティングされた非ポリマー性粒子のコアセルベートである、請求項52に記載の方法。

【請求項57】 前記デバイスの1つ以上の領域に、細胞を播種する工程をさらに包含する、請求項49に記載の方法。

【請求項58】 デバイスが少なくとも2つの領域を有し、該領域のうちの1つは骨再生領域であり、そして該領域のうちの1つは軟骨再生領域である、請求項49に記載の方法。

【請求項59】 インビトロで前記軟骨領域に選択的に細胞を播種し、一方

項58に記載の方法。

【請求項60】 前記選択的に播種する工程が、前記2つの領域の相対的な孔隙率の関数として達成される、請求項59に記載の方法。

【請求項61】 前記細胞が軟骨細胞である、請求項57または59に記載の方法。

【請求項62】 前記固形自由造形製作方法が、ステレオリソグラフィー、選択的レーザー焼結、弾道粒子製造法、および融合堆積モデリングから選択される、請求項49に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****(発明の分野)**

本発明は、一般的に、組織再生のための材料、アーキテクチャ、および／または特性の勾配により特徴付けられる移植可能なデバイスに関する。このデバイスは、固形自由造形製作 (solid free-form fabrication) 技術を使用して作製され、この技術は、コンピューター支援設計と組み合わせられ得る。

【0002】**(発明の背景)**

骨の欠乏または欠損は、先天的欠損、疾患、加齢、または外傷から生じ得る。骨は、骨組織と呼ばれる高度に血管化した組織から構成され、これは造血要素である骨髓を保有する。骨の外部構造および内部構造は、動的フラックスにあり；この細胞性要素は、カルシウム塩が堆積した軟骨のマトリクスを生成および再造形する。成熟した骨の約3分の2が、リン酸カルシウム（ヒドロキシアパタイトとして）であり、3分の1は優先的に膠原線維および他のカルシウム塩であるが、わずか2%重量は生存細胞である。カルシウム吸収および堆積のプロセスを通して、骨細胞および種々の他の細胞型は、骨格が身体の構造的支持を提供し続ける間に、必要に応じて骨を再造形または治療し得る。

【0003】

骨は、高密度領域（緻密）および海綿質領域（格子状）にさらに分けられる。それがより高い機械的強度を有するので、緻密骨は、体重および骨格筋収縮により生成される最高の物理的負荷を受けると位置付けられる。緻密骨は、骨の皮質として知られるものを形成する長骨の長軸の表面に沿って形成する。海綿質骨は、骨の「頭部」（骨端）および内部領域を含み、そしてより大きな骨における骨髓腔に接する。

【0004】

他方で、軟骨は、5～10重量%の生存細胞から構成される無血管性組織であ

弾性軟骨。硝子軟骨は、骨の骨端を被覆し、そして滑膜性の連結において、流体を満たした被膜内に存在する。線維軟骨は、脊柱の椎骨を分離する椎間円板を構成する。弾性軟骨は、鼻の先端のような極度の弾性を必要とする領域において存在する。軟骨は、軟骨細胞と呼ばれる細胞により形成され、そしてこれを含む。硝子軟骨の細胞外マトリクスは、密接に充填されたⅠ型膠原線維およびプロテオグリカン（コンドロイチン硫酸マトリクス中のヒアルロン酸およびグリコアミノグリカンを含む）を含む。軟骨細胞は、マトリクスを通じた拡散により栄養素を受容し、そして排泄物进行处理する。そしてこれは、限られた移動性または損傷を受けた組織を分裂および再生させる能力を有すると考えられる。軟骨細胞は通常、抗新脈管形成因子を産生する。しかし、軟骨の広い領域が損傷を受ける場合には、線維芽細胞による過剰増殖およびこの領域の新生血管形成が、関節軟骨の代わりに、瘢痕組織または仮骨の形成を生じ得る。細胞を形成する骨の引き続く内殖は、これらの領域におけるカルシウム堆積を生じ得、これは局所領域のさらなる変形を引き起こす。

【0005】

従って、骨と軟骨との間の界面は、血管化組織と無血管性組織との間、ならびに鉱化（骨化）膠原マトリクスと非鉱化膠原マトリクスとの間の界面である。外傷性傷害、ならびに変形性関節症および加齢のような状態は、しばしば関節軟骨の損傷を生じ、これはまた、根底の骨への損傷を含み得る。従って、両方の組織の型の異なる必要性を満たし、そして同一部位で両方の組織型の修復に向かうための治療プロセスを可能にするかまたはそれを促進する処置方法について必要性が存在する。

【0006】

生存組織の移植片の臨床的使用は、近年では、新鮮に採取された完全に形成された組織（例えば、皮膚移植片または器官移植）の直接移植から、再生するか、または局所的構造の再生を促進するマトリクス上の細胞の接種に関する戦略へと進展してきた。硬組織を保有する複合体および重量について、少なくとも一部の治療期間、硬組織の置き換えまたは置換により既存の構造の機械的支持を提供す

動、滞留、および増殖を促進し、ならびに治癒の間の機械的および構造的支持を提供する特定のアーキテクチャの足場として作用しなければならない。関節（硝子）軟骨の再生のためのデバイスの場合、残留物質が再生組織の表面完全性（平滑性）および全体的強度および弾性を損ない得るので、デバイスが完全に再吸収可能であることが重要である。

【0007】

細胞接着および増殖を促進するために、デバイスの全体的な多孔性が重要である。さらに、個々の孔の直径またはサイズは、細胞が、デバイス内に移動し、コロニー形成し、そしてその間に分化する能力を決定するにおいて重要な因子である（Martin, RBら、Biomaterials 14:341、1993）。骨格組織について、組織の正確な幾何学および形状を再生するように導かれる支持体である骨および軟骨は、重要であると考えられる。約150 μm を超え、そして好ましくはより大きい、孔サイズ（Hulbertら、1970；Klawitter, J. J. 1970；Piecuch、1982；およびDennisら、1992）および50%を超える孔隙率が、骨形成細胞によるキャリアの細胞浸潤のために必要とされることは、一般的に是認される。組織再生足場が、軟骨の形成を促進するために、高度に多孔性（50%より高く、そしてより好ましくは90%より高い）でなければならないことが、さらに認められている。

【0008】

創傷治癒および組織再生の生理学的プロセスが、複数の細胞型で引き続き進行されること、および細胞性因子が役割を果たすことは、十分に実証されている。例えば、血栓は、凝固および血餅溶解の両方を調節するカスケードの構成成分である血液要素により、形成および除去される。最終的に分化されない細胞（例えば、線維芽細胞）は、血栓内に移動し、そして膠原線維を下に配置する。新脈管形成細胞は、循環する前駆体に由来するかまたは細胞から放出される走化性因子によって補充されて、脈管組織を形成する。最終的に、細胞は分化して、特殊化された組織を形成する。治癒プロセスを促進するために、外因性の天然または合

多数の増殖因子（例えば、サイトカイン、新脈管形成因子、およびトランスフォーミング因子）が、単離、精製、配列決定、およびクローン化されている。1つまたは複数の因子を放出するための正確な順序および濃度を決定することは、組織操作の分野の中で別の研究領域である。

【0009】

移植片または移植可能デバイスにおいて、組織再生の上記のいくつかの問題に取り組むためのいくつかの試みが開示されている。米国特許第5,270,300号は、軟骨または骨における欠損または病変を処置するための、マトリクスを提供する方法を開示する。このマトリクスは、可能性としては、細胞集団を可能にするのに十分な大きさの孔を有するコラーゲンから構成されており、そしてさらに、再生されることが所望される型の組織に適切な成長因子または他の因子（例えば、血管新生因子）を含む。米国特許第5,270,300号は、特に、軟骨修復細胞の分化を誘導するための、低濃度での増殖因子および走化性因子としての、マトリクス溶液におけるTGF- β の使用、および高濃度での、これらの因子の引き続く放出を教示する。骨および軟骨に隣接する欠損の場合、骨再生マトリクスと軟骨再生マトリクスとの間に膜が固定され、一方の部位から他の部位への血管浸潤を防ぐ。

【0010】

Athanasiouらの米国特許第5,607,474号は、2つの生分解性ポリマー性材料を含む成形されたキャリアデバイスを記載している。このポリマー性材料は、本体内に配置されて2つの異なる型の組織を結合する目的で、互いに隣接して配列され、異なる機械的特性を有する。それぞれのポリマー性材料は、組織細胞が侵入しそして接着し得る、可変の大きさの孔隙率または孔サイズを有する。このデバイスの2つの成分は、別々に製作され、そして例えば、型の中で一緒に連結される。細胞接近のためのより多い継代のような他の特徴は、デバイス中に機械的に配置され得る。

【0011】

米国特許第5,514,378号は、ポリマーおよび粒子溶液から膜を形成す

提供するいくつかの必要性に取り組むことを試みている。この孔は粒子を除去することにより作製され、ポリマーを溶解しない溶媒（例えば、水）中で溶解することおよびそれらを濾過することにより達成され、これにより多孔性の膜を残す。このポリマーは、非水性の溶媒中に溶解されなければならず、そして合成ポリマーに限定される。一旦、膜が作製されれば、それは所望の形状に鑄造（キャスティング）され得る。このような膜がまた一緒に積層され、3次元形状を形成することが想定される。

【0012】

このようなデバイスの形態のみでなく、それらが構成される材料は、再生プロセスならびにデバイスの機械的強度に寄与することがさらに認識されている。例えば、いくつかの材料は骨原性であり、そして骨形成細胞の増殖を刺激する；いくつかの材料は骨伝導性であり、骨形成細胞遊走および組み込みを促進する；そしていくつかは骨誘導性であり、骨芽細胞への間葉幹細胞の分化を誘導する。骨原性であることが見出された材料は、通常、リン酸カルシウムの天然供給源または合成的供給源を含む。骨誘導性材料としては、形質転換成長因子- β （TGF- β ）遺伝子スーパーファミリーのメンバー（形態形成タンパク質（BMP）およびインスリン様成長因子（IGF）を含む）由来の分子が挙げられる。

【0013】

米国特許第5,626,861号は、生分解性ポリマー、生体適合性ポリマーおよび粒子状リン酸カルシウム、ヒドロキシアパタイトから構成される骨移植片またはインプラントとしての使用のための複合性材料を教示する。ポリマー単独よりも機械的強度を増大するため、そして「骨結合する」材料を提供するため、リン酸カルシウムセラミックが添加された。この材料は、100ミクロンと250ミクロンとの間のサイズの不規則な孔を提供する様式で生成される。

【0014】

上記引用された米国特許において記載されるデバイスは、複数のコンポーネントが作製され、そして体内において別々に配置されるかまたは前アセンブルされるかのいずれかであることを必要とする。これは、まず、インプラントの際に複

危険性を生じる。

【0015】

さらに、これらのデバイスは、細胞増殖および組織再生を増強する微小環境を作製するマイクロアーキテクチャ (microarchitecture) に加えて領域の内および外で、酸素、栄養物および成長因子の拡散を可能にするマクロアーキテクチャ (macroarchitecture) または全体設計を欠く。

【0016】

従って、選択する細胞接着および増殖を促進する孔サイズおよび孔隙率を有する、このデバイスの規定の領域内の細胞の播種および培養のためのデバイスを提供することにより、これらの欠点を克服することが本発明の目的である。

【0017】

移植後の機械的支持および統合性を提供し得るデバイスを提供することが本発明のさらなる目的である。

【0018】

完全に生分解性であるこのようなデバイスを提供することが本発明のなおさらなる目的である。

【0019】

(発明の要旨)

本明細書において開示されるデバイスは、以下の1つ以上の勾配を有する複合型移植可能デバイスである：材料、マクロアーキテクチャ、マイクロアーキテクチャ、または機械的特性（移植の前および／または後にデバイス上、およびデバイス中の特異的細胞型の接着を選択または促進するために用いられ得る）。種々の実施態様において、これらの勾配は、材料から構成され、または材料から構成される領域に対する組織の1つの型に最も適合する特性を有する、もしくは異なる型の組織に適合する特性を有する、領域からデバイスにおいて移行帯を形成する。

【0020】

化を与える連続的なプロセスにおいて作製される。この勾配は、デバイスの材料、マイクロアーキテクチャ、マクロアーキテクチャ、機械的特性、またはこれらを総合したいくつかと関連し得る。本明細書において開示されるデバイスは、代表的に固形自由造形プロセス (solid free form process)、特に3次元プリンティングプロセス (three-dimensional printing process) (3DPTM) を用いて作製される。他の型の固形自由造形製作 (SFF) 法は、ステレオリソグラフィー (SLA)、選択的レーザー焼結 (SLS)、弾道粒子製造法 (ballistic particle manufacturing: BMP)、および融合堆積モデリング (fusion deposition modeling: FDM) を含む。このデバイスは、単一の連続プロセスにおいて製造され得る。これにより、組織再生足場の1つの形態および組織再生足場の他の形態からの移行部は、一旦、このデバイスが生理学的液体に移植されれば、「継ぎ目 (seam)」を有さず、軸にそって異なる膨張に供されない。

【0021】

骨の修復または置換のための1つの実施態様において、合成生体適合性ポリマーである材料 (例えば、ポリ (α) エステル) (特に、細胞の接着および制御された生分解に十分適合されている) に対して、骨原性材料および骨伝導性材料 (例えばリン酸カルシウム) のある勾配が形成される。別の実施態様において、このデバイスは、マイクロアーキテクチャ中に勾配を有する。マクロアーキテクチャ、すなわち全体的形状は、1つの領域を通じておよび/または囲んで液体が流れることを可能にする設計および1つの形状から他への勾配を伴う別の領域における異なる形状であり得る。別の実施態様において、マクロアーキテクチャは、内部連通した孔の骨誘導性系から軟骨細胞コロニー化を誘導する千鳥形チャンネルの系までであり得る。別の局面において、この勾配は、張力または圧縮強度のような機械的特性に関し得る。特性の勾配は、重量負荷に適切である特性から軟部組織再生に適切である特性までであり得る。

【0022】

または強化する成長因子のような物質が、デバイス上に、またはデバイス中に組み込まれ得る。デバイスを製作する特に好ましい方法は、デバイスの構造中に因子を組み込む工程を含む。

【0023】

(発明の詳細な説明)

従来と異なるマイクロアーキテクチャおよびマクロアーキテクチャを有する3次元デバイスが開発された。これは、直ちに播種されそして移植され得、体内への配置の前に体外系に播種され得、または隣接する組織からの内殖により移植されそして播種され/または定着され得る。このデバイスは、2つの型の支持組織の間の生理学的接合部で、複合アロプラストの構築、または組織再生のために設計された部分的同種移植片に適用される場合、利点を有する。例えば、本明細書に記載のように製造されたデバイス（骨および軟骨の複合体の作製において使用するために設計される勾配ゾーンまたは移行帯を含む）は、このデバイスの全体的特性に起因する、ポリマー性材料の異なる膨張または他の特性（例えば、体内の液体充填腔、または他の液体含有部位中の乾燥材料の吸湿性、もしくはその配置により生成される浸透圧）により生じる軟骨部分からの骨部分の層剥離を受けにくい。

【0024】

(I. デバイス)

(A. デバイス構造)

このデバイスは、細胞の接着、増殖、および/または分化を、特定の目的のために必要とされるように、最大にするために構築される。以下の変量を操作して、所望の効果を達成し得る：マクロアーキテクチャ、化学組成、有孔性を含むマイクロアーキテクチャ、孔サイズ（直径）、界面活性剤および細胞接着ペプチドのような表面改変、生理活性剤の取り込み、流動特性（すなわち、デバイスを通る、またはデバイス内の流体の流動を指向および制御するチャネル）、ならびにデバイス上もしくはデバイス内の構造要素。プリンティングパラメーターおよび出力特性の操作は、マクロアーキテクチャ、マイクロアーキテクチャ、ならびに内部

」は、デバイスの全体の形状を意味するために本明細書中で用いられる。これは、ミリメートルからセンチメートルのオーダーの寸法であり、かつ規定された形状を有する。用語「マイクロアーキテクチャ特性」は、予想され、そしてデバイス内に形成される、内部構造を意味するために本明細書中で用いられる。微細特性（例えば、蛇行状の相互接続された孔および表面プリンティング）は、材料、プロセッシング、および仕上げの特性であるが、設計によって、または三次元プリンティングプロセスによって配置される必要はない。

【0025】

本明細書中に開示されるデバイスは、単一の部品として作製される複合体である。このデバイスは、身体に配置される場合にわずかに圧縮するが、維持されるべきデバイス内外の液体の移動のための構造的特性を許容する、全体的形状を有する。これは、チャンネルおよび孔を有し、組織の2つの型の間の界面での身体内の移植に適切である。1つのタンパク質（例えば、本明細書中に記載される複合体デバイスの骨領域）は、いくつかの機能に取り組むために特異的に設計される。これらの1つは、デバイスの周囲でありかつデバイスを通じて、血液および髄到達（*bourne*）組織形成要素の移動を促進するためのものであり、表面積対体積比を最大にして骨内殖を促進し、かつ圧縮およびねじれ強度を最大にし、移植の力に耐えるために必要とされる機械的安全性を提供する。デバイスの安全性の犠牲を伴わない材料の最小化は、作製に必要とされる物品の費用を削減するため、ならびに免疫応答を潜在的に引き起こし得え、そして分解副生成物を放出する身体への外来物質の導入を最小にするために、いつでも可能であることが望ましいと考えられる。

【0026】

このデバイスの全体の形状は、このデバイスが、デバイスを通じておよびデバイスの周囲で、生物学的もしくは生体適合性の流体中に溶解された栄養素の連続した流動を可能し、従って、気体、流体、または温度勾配によって形成される、デバイスを横切る圧力の差異（*pressure differential*）の可能性を最小にするように機能するものである。このデバイスは、細胞の遊走

ルを備える。これらの特性を操作して、細胞接着および別の増殖を促進する一方、異なる細胞型を有するデバイスの特定の領域を選択的に占め得るか、または1つの領域に内殖させ得る。この方法において、このデバイスは、例えば、骨液界面での長骨の軟骨被覆表面に特有である、複合体支持組織界面の再生を促進し得る。本実施例によって実証されるように、これらのデバイスを操作して、骨形成細胞および軟骨細胞の両方の増殖を可能にしかつ促進し得る。これらの両方は、天然に存在する軟骨-骨界面の一部である。

【0027】

壁に連結され、かつ規定された幅、長さ、および方向の実質的に直線の通路から構成される、チャンネルは、本明細書中に記載されるデバイスのマイクロアーキテクチャーの特性である。千鳥形 (Staggered) チャンネル (これは、デバイスを介して延び、かつこのデバイスの異なる層において90°にオフセットされる) は、1つの特に好ましい実施態様である。チャンネルおよび壁を千鳥形にすることは、チャンネルを通じるまっすぐな設計と比較してデバイスの強度を増す。チャンネルの幅は、約150ミクロンから500ミクロン (好ましくは、250ミクロンを有する) の範囲であり、構造的強度または組織形成の均一性を含まずに、細胞を播種するために利用可能である、表面積を最大にし得る。

【0028】

さらに、このチャンネルは、細胞に対する栄養素の輸送、ならびに細胞副生成物およびポリマー分解副生成物 (これらは全て、デバイスが身体における移植の前であろうと、後であろうと細胞によりコロニー化される場合に生じ得る) の除去を容易にする。固有の巨視的な千鳥形チャンネルを設計して、軟骨細胞が、皮層的にではなく、デバイスの厚みを通してデバイスと接触することを可能にする。このことは、軟骨細胞の制限された遊走能力のために重要であり; この細胞型の遊走距離は、約2mm未満である。従って、このデバイスが、体外に播種される場合、軟骨細胞は、このデバイスの中央に、直接配置され得る。

【0029】

デバイスの孔隙率は、コロニー化細胞に対する栄養素の流動、および細胞接着

、高度に血管化された組織（例えば、骨）における脈管形成のために必要であることを示した。粉末または合成ポリマー、あるいはポリマーおよび無機粒子から製作されるデバイスの有孔性が、材料へ「犠牲の」材料（例えば塩化ナトリウム）を取込むことによって操作され得ることは、当該分野においてすでに公知である。米国特許第5, 514, 378号は、生体適合性ポリマー溶液中に塩粒子を分散させ、ポリマー溶媒を蒸発させて、そして多孔性膜を作製するために形成された複合体から塩を浸出させる方法を教示する。

【0030】

このデバイスは、代表的には、合成ポリマー性材料を使用して形成される。このデバイスは、再吸収可能物質および／または非再吸収可能物質を含み得る。これは、製造プロセスの間、デバイスのさまざまな部分に配置さ得る。関節または他の軟骨-骨複合体を交換するためのデバイスについて、1つの領域を形成している材料は、好ましくは骨誘導性であり、そして異なる隣接部位を形成するそれらの物質は、好ましくは、軟骨細胞の成長および成熟に対して許容的である。生理活性物質（例えば、成長因子）を、デバイス上またはデバイス内に取り込み、特定の細胞型の成長、分化、または増殖のために選択し得る。

【0031】

デバイスにおける挿入物を用いて、また、細胞の接着、増殖および／または分化をまた操作し得る。例えば、軟骨治癒および再生を支持するように設計した第1の部分を含む挿入物、および骨再生を保留しかつ支持するように設計した第2の部分は、骨軟骨性欠損を処置することにおいて使用するために、デバイスに組み込まれ得る。この例（以下で更に詳細に記載されている）において、このデバイスは、3つの領域（意図、設計および組成において異なる）が存在する、単一の部分として、連続したプロセスにおいて製作される：1）軟骨部分、2）骨部分、そして3）軟骨部分および骨部分の両方に隣接しかつ連結する移行帯。軟骨部分は、直径約250ミクロンの、千鳥形のマクロチャネルを含む合成ポリエステルポリマーから構成される約90%の多孔質である。骨部分は、25～55%の多孔性であり、そしてデバイスの外側の縁での流体および気体の流動を許容

性材料の両方から一般に構成される。

【0032】

移行帯（これは、軟骨部分および骨部分の両方に隣接する）は、骨もしくはより高い密度部分の有孔性に近い有孔性から、軟骨または最低密度部分に近い有孔性までの有孔性の勾配を形成する。移行帯はまた、骨部分の組成から、軟骨部分の組成までのポリマー組成の勾配を形成し得、ここで、このポリマーは、コポリマーであり、そしてモノマーの割合は、骨部分対軟骨部分について異なるか、あるいはこの部分は、2つの異なるポリマーから形成され、そして移行帯は、2つのポリマーのブレンドまたはコポリマーである。この移行帯はまた、急な勾配を含み得るか、あるいは骨部分付近の骨部分のような外部形状を有する領域および軟骨部分に最も近い領域の軟骨部分に対して、実質的に円形であるか、またはその軟骨部分に類似する外部形状を有する領域を有し得る。

【0033】

表面仕上げは、用いられる材料および形成パラメーターの物理的造作によって管理される。これらの要素としては、粒子サイズ、粉末充填、粒子およびプリンティングバインダーの表面特性（すなわち、接触角度）、バインダージェット（*binder jet*）の放出速度、バインダー飽和、層の高さ、ならびに裏打ちが挙げられる。粉末表面を有するバインダー液体の相互作用は、特に、表面の粗さを最小にするように、注意深く制御され得る。このバインダーが広い面積において失敗した場合、造作サイズの制御は、困難であり得、結果として粗い表面になる。

【0034】

（B. デバイス組成）

このデバイスは、細胞接着を促進する固有の能力を有する、天然構造物質または合成構造物質（例えば、リン酸カルシウム）を用いて製造され、そして引張り強度および圧縮性に関する機械的安全性を提供する。この物質は、特定の粒子サイズにした粉末、粉末の拡散物、および溶媒との結合物を生成するために、製粉および裏ごしを受けやすくなければならない。遊離の粉末は、製作後にデバイス

【0035】

(粒子サイズ)

粉末ベッドにおいて使用される材料は、天然でない場合、またはさもなくば実質的に均質な粒子として利用可能である場合、そのようなものを達成するために加工されなければならない。使用される合成ポリマー生成物は、例えば、液体窒素を用いる超遠心ミル（モデルZM100; Glen Mills, Clifton, NJ）を使用して、低温粉碎に供される。モデルA20（Janke and Kunkel GmbH, Germany）のようなミルを使用する分析的粉碎は、別の好ましい技術である。一度粉碎された粉末は真空乾燥される。

【0036】

粉碎された材料のふるい分けが行われ、最小および最大の均一のサイズの粒子が産生される。従って、最大の粒子サイズはまた、使用されるふるいの関数である。約30ミクロンメッシュのふるいが一般的であり、そしてより大きなメッシュの他のふるいもまた、満足な結果で使用され得る。ふるいは、振動するふるい振盪機（sifter-shaker）（モデルAS200、Retcsch, Haan, Germany）上に重ねられ得る。他のサイズは、以下の実施例に記載される。

【0037】

(ポリマー)

本明細書中に記載されるデバイスの製造において使用される好ましい材料は、生体適合性であり、数週間以上の間生体再吸収可能であり、そして一般的に細胞接着を促進する。用語「生体再吸収可能」とは、本明細書中では、その材料が成分に分解され、その成分は身体によって再吸収され得、そしてさらに生物分解可能であり得ることを意味するために使用される。生物分解可能材料は、酵素的切断のような能動的な生物学的プロセスによって分解され得る。本明細書中に記載されるデバイスの製造において使用される材料について所望される他の特性には、（1）一般的に受容される安全レベルまで取り除かれ得る生物学的に受容可能な溶媒中での可溶性、（2）150ミクロン未満の粒子にまで粉碎される能力、

【0038】

本発明の使用に特に適することが見出されている合成ポリマーには、ポリ(α) エステル、例えば：ポリ(乳酸)(PLA)およびポリ(DL-乳酸-コグリコール酸)(PLGA)が含まれる。他の適切な材料には、ポリ(ϵ -カプロラクトン)(PCL)、ポリ酸無水物、ポリアリーレート(polyarylate)、およびポリホスファゼン(polyphosphazene)が含まれる。適切である天然のポリマーには、ポリサッカリド(例えば、セルロース、デキストラン、キチン、キトサン、グリコサミノグリカン)；ヒアルロン酸またはエステル、コンドロイチン硫酸、およびヘパリン；ならびに、天然または合成タンパク質またはプロテノイド(例えば、エラスチン、コラーゲン、アガロース、アルギン酸カルシウム、フィブロンクチン、フィブリン、ラミニン、ゼラチン、アルブミン、カゼイン、シルクプロテイン、プロテオグリカン、プロラスチン(Prolastin)、プロネクチン(Pronectin)、またはベータシルク(BetaSilk))が含まれる。ポリマーの任意の組み合わせの混合物もまた、使用され得る。好ましい合成ポリマーには、ポリ(ヒドロキシアルカノエート)、ポリジオキサノン、ポリアミノ酸、ポリ(γ -グルタミン酸)、ポリ(ビニル酢酸)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(エチレン-イミン)、ポリ(オルトエステル)、ポリホスホエステル(polyposphoesters)、ポリ(チロシン-カーボネート)、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(トリメチレン-カーボネート)、ポリイミノ-カーボネート、ポリ(オキシエチレン-ポリオキシプロピレン)、ポリ(α -ヒドロキシーカルボン酸/ポリオキシアルキレン)、ポリアセタール、ポリ(プロピレンフマレート)、およびカルボキシメチルセルロースが含まれる。

【0039】

ポリ乳酸/ポリグリコール酸(PLA/PLGA)ポリマーを使用する利点には、臨床経験および受容性ならびに加工の容易さが挙げられる。欠点は、分解の間の酸性分解生成物の生成である。しかし、酸性分解生成物の除去の提供は、生成される他のデバイスまたは組織治癒もしくは再生の間に固有に産生される、天

75:25は、体内で迅速に分解する(4~5ヶ月)が、D, L-PLGA 50:50(1~2ヶ月)ほど迅速ではない。他方、より遅く分解する特性を有する他のポリマーは、PLGAとブレンドして、より長い時間の間、いくつかの物理的特性を維持し得るデバイスを作製し得る。

【0040】

骨伝導性材料には、セラミックス(例えば、ヒドロキシアパタイト(HA))、リン酸三カルシウム(TCP)、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、アルミナ、生物活性ガラス、およびガラスセラミックス)、動物由来構造タンパク質(例えば、ウシコラーゲン)、ヒトの死体の骨から加工された鉱物質除去された骨マトリクスが含まれる。市販されている材料には、ProOsteon 500 (Interpore International)、BoneSource (Orthofix) およびOSTEOSET (Wright Medical Technology)、Grafton Gel、Flex、およびPutty (Osteotech)、およびCollagraft (Zimmer) が含まれる。

【0041】

ベンジルアルコールまたはエチルアルコールのヒアルロン酸エステルは、軟骨または血管足場物質のいずれかとしての使用のための適切な機械的および分解特性を有し、そしてほとんど分解生成物を放出しない。ヒアルロン酸は、発生組織において高濃度で存在し、そしていくつかの潜在的な利点を生物学的に付与し得る。ヒアルロン酸エステル粉末生成は、低温粉碎またはコアセルベーションの技術によって可能であるはずである。ポリエチレンオキサイド(PEO)は、広範な分子量において利用可能であり、そしてポリエステルおよびヒアルロン酸エステルの分解特性を改変するためのブレンド剤として使用され得る。

【0042】

塩化ナトリウムまたはリン酸三カルシウムのような無機粒子は、粉末ベッドにおけるポリマー性粒子とともに混合され得る。

【0043】

使用されるプリンティング溶液は、ポリマーについての溶媒であり得るか、またはバインダーを含み、そして1つ以上の溶解されたさらなるポリマーまたは成分に組み込まれることが所望される他の材料を含み得る。好ましい溶媒は、水、クロロホルム、アセトン、およびエタノールである。

【0044】

バインダーは、ポリマーおよび／または生物活性剤あるいはポリマー性粒子を結合する接着剤についての溶媒であり得る。生物腐食性ポリマーの大部分についての溶媒は公知であり、例えば、クロロホルムまたは他の有機溶媒である。タンパク質およびポリサッカリドポリマーのための有機溶媒または水性溶媒もまた公知であるが、タンパク質の変性を避けることが必要である場合、水性溶液が好ましい。しかし、いくつかの場合、結合は、タンパク質の変性によって最も良好に達成される。バインダーは、従来の粉末加工法において使用されるのと同じ材料であり得るか、またはプリンティング後の粉末ベッド中で起こる化学的または物理的変化（例えば、加熱、光重合、化学的架橋、または触媒作用の結果として）を通して、究極的には同一のバインダーを産生するように設計され得る。

【0045】

（補助材料または生物活性剤の取り込み）

表面化学修飾剤または生物学的因子もしくは増殖因子は、デバイス上またはデバイス中に配置され得、これは、デバイスの領域における細胞接着、増殖、成熟、および分化を刺激する目的のために、生理学的環境中に放出可能であり得る。生体適合性溶媒中に直接的に溶解され得るこれらの生物活性剤が高度に好ましい。例は、一般的にタンパク質およびペプチド、ポリサッカリド、核酸、脂質、ならびに非タンパク質有機化合物および無機化合物を含み、具体的に他に言及しない限り、本明細書中では「生物活性剤」といわれる。これらの物質は生物学的効果を有し、たとえば、増殖因子、分化因子、ステロイドホルモン、サイトカイン、リンホカイン、抗体、および新脈管形成の促進因子または阻害因子を有する。

【0046】

生物活性剤はまた、主に構造的な役割を有する化合物（例えば、骨再生につい

スを作るために使用されるポリマー性粒子の粒子サイズよりも大きいサイズまたは小さいサイズを有し得る。

【0047】

空気、放射線不透性物質（例えば、バリウム）、またはインビボでデバイスをモニタリングする目的のための他の画像化剤のような生物学的効果を及ぼさない物質を取り込むこともまた、可能である、

細胞接着を促進するために、細胞接着因子（例えば、ラミニン、プロネクチン、またはフィブロネクチン、あるいはそれらのフラグメント（例えば、アルギニン-グリシン-アスパラギン酸））がデバイス上でコーティングされ得るか、またはデバイスに結合され得る。そのデバイスはまた、コーティングされ得るか、または、サイトカインまたは他の放出可能な細胞刺激因子（例えば、塩基性線維芽細胞細胞増殖因子（bFGF）、トランスホーミング増殖因子 β （TGF- β ）、神経増殖因子（NGF）、インスリン様増殖因子-1（IGF-1）、成長ホルモン（GH）、増殖刺激活性（MSA）、軟骨由来因子（CDF）、骨形態形成タンパク質（BMP）または他の骨形成因子、抗血管形成因子（アンジオスタチン））を取り込み得た。

【0048】

さらに、遺伝子を含む、外部から添加された細胞または外部から添加された因子のいずれかが、体内へのその配置の前後で移植片に付加され得る。このような細胞は、患者の組織に由来する自家移植された細胞を含み、そして（必要に応じて）再導入される前の時間の間エキソビボで培養することによって数が拡大された。軟骨組織が収集され得、そして細胞がそこから脱凝集され、そして培養されて、デバイスに播種するために新規な軟骨細胞の供給源を提供し得る。このデバイスにまた、エキソビボで細胞を播種し得、そしてそこに接着する生細胞を体内に配置し得る。

【0049】

上記に言及した増殖因子または他の補助因子をコードする遺伝子配列、またはその部分のDNAはまた、体内への配置の前後でデバイスに取り込まれるか、ま

ベクター中に存在し得るか、あるいは別の場合ではカプセル化されるかまたは保護され得る。そのDNA配列はまた、遺伝子のアンチセンス配列またはその部分を表し得る。

【0050】

デバイスに取り込まれ得る生物活性剤には本質的に制限は存在しない。スプレー乾燥、霧化、粉碎、または他の標準的な方法論を使用して粒子に加工し得る材料、あるいは乳剤、微粒子、リボソーム、もしくは他の小さな粒子に形成され得、そしてポリマー性マトリクスにおいて化学的に安定なままであり、そして生物学的活性を保持する材料が、好ましい。

【0051】

(C. デバイスを製造する方法)

このデバイスを製造するための好ましい方法は、固形自由造形製作 (solid free-form fabrication) (SFF) である。SFF法は、プリント材料の組成を変化させることによって、増強面 (build plane) 内の組成を選択的に制御するために使用され得る。SFF法は、種々のポリマー性材料、無機材料および複合材料での使用に採用され、キャド (CAD) を使用して、規定の組成、強度および密度を有する構造を作製し得る。これは、非通常のミクロアーキテクチャ (例えば、複雑な多孔網または異常な組成勾配を有する、ミクロアーキテクチャ) が、CAD端末で設計され得、そしてSFFプロセス (例えば、3DP) を介して形成され得ることを意味する。

【0052】

(三次元プリンティング)

3DPは、粉末を延展し、そして粉末ベッド上にバインダーを沈着させるプロセスを使用する。三次元プリンティングは、Sachsら、「CAD-Casting: Direct Fabrication of Ceramic Shells and Cores by Three-dimensional Printing: Manufacturing Review 5 (2)、117-126 (1992) および米国特許第5,204,055号 (これらの教

しては、連続ジェット流 (continuous jet stream) プリントヘッドおよびドロップオンデマンド (drop-on-demand) (DOD) プリントヘッドを有する両方の装置が挙げられる。3DPは、Cimaらに対する米国特許第5,400,962号および同第5,518,680号(これらの教示は、本明細書中に参考として援用される)に教示されるように、医療デバイスとしての使用のための多孔性の生物侵食性 (bioerodible) マトリクスを作製するために使用され得る。

【0053】

連続ジェットヘッドは、小さいオリフィスを通して圧力推進される流体を提供する。液滴は、自然に、その流体の特性およびオリフィスの直径の関数である、ある周波数に落ち着く。複数のジェットヘッドが好ましい。DODプリントヘッドは、1.2kHzまでの周波数で実行する個々のソレノイドバルブを利用する。流体は、これらのバルブを通して圧力推進され、そして小さいオリフィスが、バルブの下流に存在し、正確かつ繰り返し可能な液滴サイズを確実にする。

【0054】

ラスター装置およびベクトル装置の両方が使用され得る。DODを使用する場合、ラスター装置は、プリントヘッドが、ジェットを始動および停止させてそのベッドにわたって後退および前進することを提供する。連続ジェットヘッドは、常時オンであり、そしてベクトル装置を、x-yプリンターと同様に使用する。3DPを使用して、図1に示されるように、粉末または微粒子の連続的に沈着されたベッドの選択された領域上に、バインダーをインクジェットプリントすることによって、固形対象物を作製する(以下により詳細に議論される)。以下の記載において、用語「粉末」および「微粒子」は、交換可能に使用される。各層は、粉末ベッドの表面にわたって粉末の薄層を延展することによって作製される。好ましい実施形態において、可動型粉末ピストンを、シリンダー内に位置付け、このシリンダーは、粉末フィーダー機構に隣接して位置付けられる受取台に、分配された粉末を送達するための粉末化ローラーを有する。

【0055】

された量を上昇させる。次いで、このローラーは、粉末フィーダーシリンダーの表面を横切って掃引し、そしてその粉末フィーダーに直ぐ隣接する受取台を横切って薄層として粉末を沈着させる。次いで、この粉末フィーダーピストンを、ローラーがそのホームポジションに戻されるように降下させて、粉末のいかなる逆送達も防止する。この粉末ピストンおよびシリンダーの配置はまた、一般的なハウジング中に位置される複数のピストン／シリンダーから構成され得、これは、以下の順で複数の粉末を分配するために使用され得る：

1. ローリング／送達機構を有する第1の所望の粉末シリンダーを配置する；
2. 位置可動型ピストンをインクリメント量の粉末を送達するように、インクリメント分上昇させる；
3. ローラーを作動し、粉末を受取台に移動させる；
4. 粉末ピストン駆動機構を降下させる；
5. 粉末フィーダーハウジングを側方にスライドさせて、次の所望の粉末シリンダーを送達機構に整列させる；
6. 工程2、3、4および5を繰り返す；そして
7. 必要とされる多くの異なる粉末および／または粉末層について継続する。

【0056】

この粉末供給の方法は、手動的に制御され得るか、または完全に自動化され得る。異なる粉末の相互混入は、各粉末が、その各自の別々のシリンダー内に含まれるので最小化される。この方法の利点の1つは、粉末シリンダーの数にかかわらず、ただ1つのピストン上昇／降下機構のみが操作に必要とされることである。送達のための粉末を上から落下するよりむしろ上昇させることによって、重力に基づく送達システム（例えば、「ラットホーリング（ratholing）」、不完全な供給スクリュウの充填／空化（emptying）、および微細粉末の使用を伴う「ダスティング（dusting）」）に関連する問題は、十分量のエネルギーだけを導入して、インクリメント量まで粉末を移動するので、排除または最小化される。この複数のシリンダーおよびピストンを有する、粉末フィーダーハウジングはまた、取り外し可能なアセンブリとして設計され得、ある粉

【0057】

粉末ベッドは、各層の粉末の延展およびプリンティングの際に下降するピストンによって支持される（または、反対に、インクジェットおよびスプレッターを、各層のプリンティング後に上昇させ、そしてベッドを静止させたままにする）。各層についての命令は、その成分のキャド（CAD）表示から直接的に誘導される。プリントされるべき領域は、所望の平面と対象物のCAD表示との間の交差点の面積を計算することによって得られる。個々のスライスされたセグメントまたは層を連結して、三次元構造を形成する。結合されない粉末は、その構造が形成される場合に、その成分の無関係な部分を一時的に支持するが、プリンティングの完了後に除去される。

【0058】

3DPプロセスを、図1に模式的に示す。ここで、3DP装置は、一般的に番号10によって示される。粉末12を、粉末スプレッター14によって段階1の供給源（示さず）から、形成ベッド18の表面16上にロールする。この延展された層の厚さは、生成される投薬形態の型の機能により変化される。一般的に、層の厚さは、約100～約500ミクロン、そしてより代表的には、100～約200ミクロンの間で変化し得る。次いで、プリントヘッド22は、この粉末層上にバインダー（液体）24を沈着し、そして形成ピストン26を、1つの層の距離分降下させる。粉末を再度この形成ベッド18上にロールし、そしてこのプロセスを、投薬形態が完成するまで繰り返す（図1の段階2および3）。液体の液滴サイズは、直径約50～約500ミクロンであり、そしてより代表的には、80ミクロンより大きい。サーボモーター（示さず）を使用して、この装置10の種々の作動を駆動する。

【0059】

3DP部品の構築は、粉末ベッド上に個々のバインダーの液滴をプリンティングすることから生じる構造要素の、相互編成として表され得る。これらのエレメントは、マイクロ構造基本単位（microstructural primitive）と呼ばれる。この基本単位の寸法は、このマイクロ構造が変化され得る長

個々の液滴基本単位の寸法に近い寸法を有する。液滴基本単位は、粉末ベッド中の単一のラインに沿った、液滴の連続的プリンティングによって形成されるライン基本単位の幅に非常に近い寸法を有する。ライン基本単位の寸法は、粉末粒子の寸法および単位ライン長あたりにプリンティングされるバインダーの量に依存する。1. 1cc/分の塩化メチレンのインクジェット沈着が、45~75ミクロンの粒子サイズを有するポリカプロラクトン (PCL) 粉末ベッドの表面にわたって8"/秒でラスター化するように行われる場合、500ミクロン幅のライン基本単位が生成される。より高いプリントヘッド速度およびより小さな粒子サイズが、微細なラインを生成する。この基本単位の寸法は、液体バインダーまたは溶媒が、この基本単位を形成する粉末中の領域の孔を充填するために必要とされるという仮定に基づき計算された規模を有する規模のようである。

【0060】

より微細な造作サイズもまた、純粋な溶媒よりむしろポリマー溶液をプリンティングすることによって達成される。例えば、クロロホルム中10重量%のPCL溶液は、上記と同じ条件下で200ミクロンのラインを生成する。より高い溶液粘度は、基本単位の中心から離れた溶媒の移動を遅くさせる。

【0061】

この層は、各層が層化されるにつれて、硬化するか、または少なくとも部分的に硬化される。一旦、所望の最終的な立体構造が達成され、そして層化プロセスが完了すると、その形態およびその内容物が、粉末粒子の結合をさらに促進するために選択された温度で、過熱または硬化されることが、いくつかの適用において所望され得る。生体適合性の材料から構築された移植可能なデバイスのためのマトリクスの場合、さらなる硬化が必要とされるか否かに関わらず、緩い未結合の粉末粒子が、最終的なデバイスを残すために、適切な技術（例えば、超音波洗浄）を使用して除去されてもよく、されなくてもよい。

【0062】

溶媒乾燥速度は、3DPによるポリマー部分の生成において重要な変数である。溶媒の非常に迅速な乾燥は、プリンティングされる成分のゆがみ (warping)

い蒸気圧を有する溶媒を選択することによって排除され得る。従って、クロロホルムをプリンティングすることによって調製されるポリカプロラクトン (PCL) 部分は、ほとんど検出可能でない量のゆがみを有するが、塩化メチレンで作製された多くの部分は、有意なゆがみを示す。最小のゆがみおよび粒子間の適切な結合を達成するために、溶媒を組み合わせることがしばしば簡便である。従って、活発な溶媒は、より低い蒸気圧を有する溶媒を少ない割合で混合され得る。

【0063】

有意な量の物質は、インクジェットプリントヘッドを介する固形分散剤または固形前駆物質をプリンティングすることによって、100ミクロンスケールで成分の選択的領域中に沈着され得る。数百のジェットが、このプロセスに組み込まれ得る。多くの個々に制御されたジェットが、より高速の3DP構築を可能にする。

【0064】

3DPは、ポリマー性粒子または粉末の使用を必要とする。この作業生成物の最小最終造作寸法は、使用される粉末材料の最初の粒子サイズに依存する。すなわち、少なくとも2つの粒子にてそこに一滴の溶媒をプリンティングすることによる結合のプロセスは、最小造作サイズが、その粒子サイズの約2倍であることを意味する。攻撃的な溶媒 (aggressive solvent) は、粒子をほぼ溶解し、そして乾燥の際に高密度ポリマーを再沈殿させる傾向がある。乾燥のための時間は、溶媒の蒸気圧によって主に決定される。それを超えると、そのポリマーが非常に可溶性になる1つの極値 (例えば、30重量%の可溶性) からの範囲が存在し、これは、このポリマーが、より低い可溶性と比較して、1つの層をプリンティングするに必要な時間の間、非常に迅速に溶解することを可能にする。粒子が接着される程度は、溶媒中のポリマーの粒子サイズおよび可溶性に依存する。微細な粉末は、より大きな粒子サイズを有する粉末よりも、迅速に溶解する。さらに、比較的大きな粒子は、溶媒バインダーをエバポレートする前に、完全には溶解され得ない。

【0065】